

(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102459157 A

(43) 申请公布日 2012. 05. 16

(21) 申请号 201080025238. X

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2010. 05. 26

C07C 253/20(2006. 01)

C07C 255/10(2006. 01)

(30) 优先权数据

09162172. 2 2009. 06. 08 EP

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011. 12. 07

(86) PCT申请的申请数据

PCT/EP2010/003209 2010. 05. 26

(87) PCT申请的公布数据

W02010/142377 DE 2010. 12. 16

(71) 申请人 拜尔农作物科学股份公司

地址 德国蒙海姆

(72) 发明人 N·卢 J-D·海因里希 T·沃尔

S·帕森诺克

(74) 专利代理机构 北京北翔知识产权代理有限公司 11285

代理人 王媛 钟守期

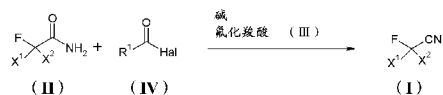
权利要求书 2 页 说明书 6 页

(54) 发明名称

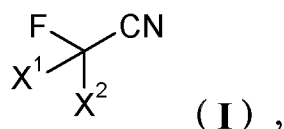
制备氟代烷基腈的方法

(57) 摘要

本发明涉及一种制备氟代烷基腈的方法, 通过将氟化羧酸酰胺与酰基卤和氟化羧酸反应而进行。本发明的方法可以基于以下方案 (I) 定义, 其中 X¹、X²、R¹、Hal 具有说明书所给出的含义。



1. 制备通式 (I) 的氟代烷基腈的方法

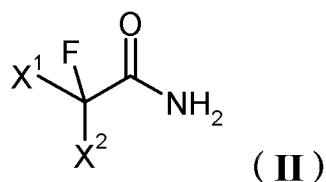


其中

X^1 和 X^2 各自独立地为氟、氯、溴、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或者 C_{7-19} 芳基烷基，

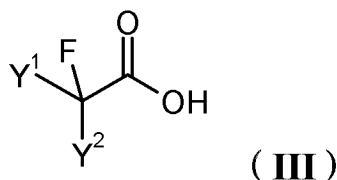
其特征在于

将式 (II) 的氟化羧酰胺



其中 X^1 和 X^2 各自定义如上，

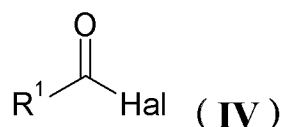
在一种碱和催化量的式 (III) 的氟化羧酸的存在下



其中

Y^1 和 Y^2 各自独立地为氟、氯、溴、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或者 C_{7-19} 芳基烷基，

与式 (IV) 的酰基卤反应



其中 R^1 为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 芳基烷基或者 C_{7-19} 烷基芳基，并且 Hal 为卤素。

2. 权利要求 1 的方法，其中

X^1 和 X^2 各自独立地为氟、氯、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基或 C_{5-18} 芳基，

Y^1 和 Y^2 各自独立地为氢、氟、氯、 C_{2-8} 烷基或者 C_{2-8} 卤代烷基，

Hal 为氯或溴；

R^1 为 C_{2-8} 烷基或者 C_{5-18} 芳基。

3. 权利要求 1 或 2 的方法，其中

X^1 和 X^2 各自独立地为氟、氯、氢或者 C_{1-12} 卤代烷基，

Y^1 和 Y^2 各自独立地为氟、氯、氢、 C_{3-6} 烷基、 CF_3 或者 CF_2H ，

R^1 为 C_{3-6} 烷基或者 C_6 芳基，

并且 Hal 为氯。

4. 权利要求 1 至 3 之一的方法，其中所述氟化羧酸选自三氟乙酸、二氟乙酸、二氟氯乙

酸、氯氟乙酸、2,3,3,3-四氟丙酸、2,2,3,3-四氟丙酸、2,2-二氟丙酸、五氟丙酸、2,3,3,4,4,4-六氟丁烷甲酸。

5. 权利要求 1 至 4 之一的方法,其中所述酰基卤选自乙酰氯、新戊酰氯、2,2-二甲基丁酰氯、异戊酰氯和苯甲酰氯。

6. 权利要求 1 至 5 之一的方法,其中所述通式 (III) 的氟化羧酸与通式 (II) 的氟化烷基酰胺的摩尔比为 0.05 至 1。

7. 权利要求 1 至 6 之一的方法,其中所述通式 (IV) 的酰基卤与通式 (II) 的氟化烷基酰胺的摩尔比为 0.5 至 5。

8. 权利要求 1 至 7 之一的方法,其中所述碱选自吡啶、3-甲基吡啶、4-甲基吡啶、喹啉、喹哪啶、卤代吡啶。

9. 权利要求 1 至 8 中任一项的方法,其中所用的碱与通式 (III) 氟化羧酸的摩尔比为 0.5 至 10。

制备氟代烷基腈的方法

[0001] 本发明涉及一种由氟代烷基酰胺制备氟代烷基腈的方法。

[0002] 氟代烷基腈是制备活性农用化学成分的重要中间体。

[0003] US 2939878 公开了可以由一氯二氟甲烷和氯化氰在 500 至 750°C 的温度反应获得氟代腈。这种无选择性的反应生成了三氟乙腈、氯二氟乙腈、2-氯四氟丙腈和其他氟化低沸物的混合物。

[0004] 另一个专利申请 (JP 59118751A) 记载了式 RFCCl_3 的氯氟烷烃与氨在 800°C 的温度下反应。Hellberg 和 Massonne 描述了同样的方法 (Chemiker-Ztg./Chem. Apparatur/Verfahrenstechnik, 第 93 卷 (1969) 6, 209-211)。R 113a 与氨在 500-800°C 反应。这里同样获得了产物的混合物 (CF_3CN 、 CF_3Cl 、 CF_3H 、 CF_3CCl_3 、 $\text{C}_2\text{F}_4\text{Cl}_2$ 、 $\text{C}_2\text{F}_2\text{Cl}_4$ 、 $\text{C}_2\text{F}_3\text{Cl}$ 、 CF_2Cl_2)。

[0005] Grunewald 等 (J. Med. Chem. 2006, 49, 2939-2952) 和 Swarts (Bulletin Societes Chimiques Belges, 1922, Vol 31, 364-365) 记载了由二氟乙酰胺与五氧化二磷制备二氟乙腈的方法。此方法包括将这两种固体加热,然后在 -78°C 冷凝挥发的腈。然而,残存在反应容器中的固体反应残留物难以去除。

[0006] 另一个方法描述了乙腈的电化学氟化作用 (Masatake Haruta and Nobuatsu Watanabe, J. Fluorine Chemistry, 7 (1976) 159-177)。该反应无选择性地进行了,也得到了反应产物的混合物。

[0007] Foulletier (EP 55651B1) 描述了三氯乙腈在 400°C 时进行气相氟化反应。这也同样获得了混合物。

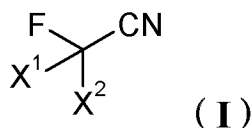
[0008] Parker 在 Synthetic Communications (第 34 卷, 2004, 第 903-907 页) 中记载了由三氟乙酰胺与三氟乙酸酐在吡啶中反应制备三氟乙腈。该方法的一个缺点是使用了昂贵的三氟乙酸酐,其必须以化学计量使用。

[0009] 所有的上述方法都具有以下特点:其均需要专门的设备、非常高的温度、昂贵和危险的试剂,并且只有通过复杂的分离才能把所需的产物从产物混合物中分离出来。

[0010] 由现有技术出发,本发明的一个目的是提供一种制备氟代烷基腈的方法,其可以优选地以简单和廉价的方式进行。由所述期望方法所获得的氟代烷基腈应优选以高产率和高纯度获得。更特别地,所述期望方法应当使得无需复杂的提纯方法就可以获得所需的目标化合物。

[0011] 所述目的根据本发明通过一种制备通式 (I) 的氟代烷基腈的方法而实现,

[0012]



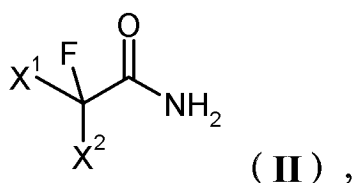
[0013] 其中

[0014] X^1 和 X^2 各自独立地为氟、氯、溴、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或者 C_{7-19} 芳基烷基,

[0015] 其特征在于

[0016] 将式 (II) 的氟化羧酰胺

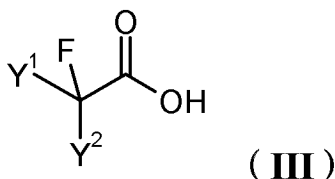
[0017]



[0018] 其中 X^1 和 X^2 各自定义如上,

[0019] 在一种碱和催化量的式 (III) 的氟化羧酸的存在下

[0020]

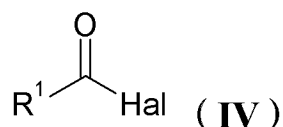


[0021] 其中

[0022] Y^1 和 Y^2 各自独立地为氟、氯、溴、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或者 C_{7-19} 芳基烷基,

[0023] 与式 (IV) 的酰基卤反应

[0024]



[0025] 其中 R^1 为 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 芳基烷基或者 C_{7-19} 烷基芳基, 并且 Hal 为卤素。

[0026] 上述通式 (I) 中示出的 X^1 和 X^2 基团的优选、特别优选和极特别优选的定义说明如下。

[0027] X^1 和 X^2 优选各自独立地为氟、氯、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基或者 C_{5-18} 芳基,

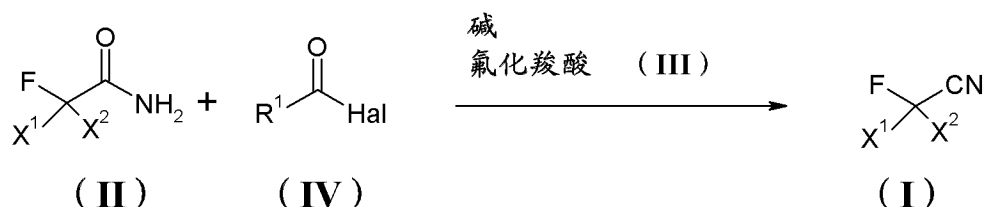
[0028] X^1 和 X^2 更优选各自独立地为氟、氯、氢或者 C_{1-12} 卤代烷基,

[0029] X^1 和 X^2 最优选各自独立地为氟、氢或者 C_{1-12} 卤代烷基。

[0030] 出乎意料地, 在本发明的条件下, 式 (I) 的氟代烷基腈可以以高产量和高纯度制备, 因为本发明的方法不具有与现有技术有关的所述缺陷。

[0031] 本发明的方法可以用以下方案 (I) 示例说明:

[0032]



[0033] 其中 X^1 、 X^2 、 R^1 、Hal 各自定义如上。

[0034] 方案 (I)

[0035] 通用定义

[0036] 就本发明而言,除非另有定义,术语“卤素”(Hal) 包括那些选自氟、氯、溴和碘的元素,优选使用氟、氯和溴,特别优选使用氟和氯。

[0037] 任选被取代的基团可以为单取代或多取代,其中在多取代的情况下取代基可以相同或不同。

[0038] 被一个或多个卤素原子(-Hal) 取代的烷基选自,例如,三氟甲基(CF₃)、二氟甲基(CHF₂)、CF₃CH₂、ClCH₂、CF₃CCl₂。

[0039] 就本发明而言,除非有不同定义,烷基是直链、支链或环状的饱和烃基团。

[0040] 定义“C₁-C₁₂ 烷基”包括本文对于烷基所定义的最大范围。具体而言,该定义包括例如下述含义:甲基、乙基、正丙基、异丙基、正丁基、异丁基、仲丁基和叔丁基、正戊基、正己基、1,3-二甲基丁基、3,3-二甲基丁基、正庚基、正壬基、正癸基、正十一烷基、正十二烷基。

[0041] 就本发明而言,除非有不同定义,芳基为芳香族烃基,其可以具有一个、两个或更多个选自 O、N、P 和 S 的杂原子。

[0042] 定义“C₅₋₁₈ 芳基”包括本文对于具有 5 至 18 个框架碳原子的芳基所定义的最大范围,其中所述碳原子可以替换为杂原子。具体而言,该定义包括例如下述含义:环戊二烯基、苯基、环庚三烯基、环辛四烯基、萘基和蒽基;2-呋喃基、3-呋喃基、2-噁吩基、3-噁吩基、2-吡咯基、3-吡咯基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-异噁唑基、4-异噁唑基、5-异噁唑基、3-吡唑基、4-吡唑基、5-吡唑基、2-噁唑基、4-噁唑基、5-噁唑基、2-噻唑基、4-噻唑基、5-噻唑基、2-咪唑基、4-咪唑基、1,2,4-噁二唑-3-基、1,2,4-噁二唑-5-基、1,2,4-噻二唑-3-基、1,2,4-噻二唑-5-基、1,2,4-三唑-3-基、1,3,4-噁二唑-2-基、1,3,4-噻二唑-2-基和 1,3,4-三唑-2-基;1-吡咯基、1-吡唑基、1,2,4-三唑-1-基、1-咪唑基、1,2,3-三唑-1-基、1,3,4-三唑-1-基;3-哒嗪基、4-哒嗪基、2-嘧啶基、4-嘧啶基、5-嘧啶基、2-吡嗪基、1,3,5-三嗪-2-基和 1,2,4-三嗪-3-基。

[0043] 就本发明而言,除非有不同定义,芳基烷基(芳烷基)为被芳基取代的烷基,并且可以具有 C₁₋₈-亚烷基链,并且在芳基的骨架中可以具有一个或多个选自 O、N、P 和 S 的杂原子。

[0044] 定义“C₇₋₁₉ 芳烷基”包括本文对于在框架和亚烷基链中具有总共 7 至 19 个原子的芳烷基所定义的最大范围。具体而言,该定义包括例如下述含义:苄基和苯乙基。

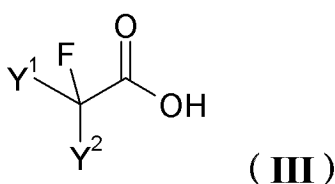
[0045] 就本发明而言,除非另有定义,烷基芳基(烷芳基)为被烷基取代的芳基,并且具有 C₁₋₈-亚烷基链,并且在芳基的骨架中可以具有一个或多个选自 O、N、P 和 S 的杂原子。

[0046] 定义“C₇₋₁₉ 烷芳基”包括本文对于在框架和亚烷基链中具有总共 7 至 19 个原子的烷芳基所定义的最大范围。具体而言,该定义包括例如下述含义:甲苯基、2,3-、2,4-、2,5-、2,6-、3,4- 或 3,5- 二甲基苯基。

[0047] 氟化羧酸 (III)

[0048] 本发明使用的氟化羧酸为通式 (III) 的化合物:

[0049]



[0050] 其中

[0051] Y^1 和 Y^2 各自独立地为氟、氯、溴、氢、 C_{1-12} 烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 烷基芳基或者 C_{7-19} 芳基烷基, 优选氢、氟、氯、 C_{2-8} 烷基或者 C_{2-8} 卤代烷基, 更优选氟、氯、氢、 C_{3-6} 烷基、 CF_3 或者 CF_2H 。

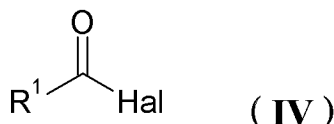
[0052] 本发明适合的氟化羧酸的实例为三氟乙酸、二氟乙酸、二氟氯乙酸、氯氟乙酸、2, 3, 3, 3- 四氟丙酸、, 2, 2, 3, 3- 四氟丙酸、2, 2- 二氟丙酸、五氟丙酸、2, 3, 3, 4, 4, 4- 六氟丁烷甲酸。

[0053] 所使用的式 (III) 的氟化羧酸与式 (II) 的氟化烷基酰胺的摩尔比可为例如 0.05 至 1, 优选 0.11 至 0.8, 更优选 0.2 至 0.7。使用更大量 (摩尔比大于 1) 的氟化羧酸也没有关系, 但不经济。

[0054] 酰基卤 (IV)

[0055] 加入式 (IV) 的酰基卤来转化上文所述的式 (II) 的氟化烷基酰胺。

[0056]



[0057] 在式 (IV) 中, R^1 选自 C_{1-12} 烷基、 C_{3-8} 环烷基、 C_{1-12} 卤代烷基、 C_{5-18} 芳基、 C_{7-19} 芳基烷基或者 C_{7-19} 烷基芳基, 优选选自 C_{5-18} 芳基或 C_{2-8} 烷基, 更优选选自 C_{3-6} 烷基或 C_6 芳基,

[0058] 并且 Hal 为氟、氯、溴或碘, 优选氯或溴, 更优选氯。

[0059] 本发明适合的酰基卤的实例为乙酰氯、新戊酰氯、2, 2- 二甲基丁酰氯、异戊酰氯和苯甲酰氯。

[0060] 使用的式 (IV) 的酰基卤与式 (II) 的氟化烷基酰胺的摩尔比可为, 例如 0.5 至 5, 优选 1 至 3, 更优选 2 至 2.5。

[0061] 碱

[0062] 本发明的方法在一种碱的存在下进行。合适的碱为, 例如, 取代或未取代的吡啶类化合物, 以及取代或未取代的喹啉类化合物。优选使用取代或未取代的吡啶类化合物和取代或未取代的喹啉类化合物。

[0063] 碱的优选实例为吡啶、3- 甲基吡啶、4- 甲基吡啶、喹啉、喹哪啶、卤代吡啶类化合物。特别优选使用吡啶、4- 甲基吡啶、2- 氯吡啶。

[0064] 所使用的碱与式 (III) 的氟化羧酸的摩尔比可以为, 例如, 0.5 至 10, 优选 1 至 8, 更优选 1.5 至 6。

[0065] 使用更大量的碱也没有关系, 但不经济。

[0066] 制备通式 (I) 的化合物的反应通常可在减压、标准压力或加压下进行。使用的温度也可以根据所用的底物改变, 并且可以由本领域技术人员通过常规试验容易地确定。例如, 制备通式 (I) 的化合物的反应可以在 -50 至 250°C 的温度进行, 优选 0 至 170°C 。特别优选在 10 至 140°C 的温度进行反应。

[0067] 根据本发明使用的式 (II) 的氟化烷基酰胺是市售的, 或者可以用文献方法简单地制备 (WO 03/080563)。

[0068] 溶剂

[0069] 式 (II) 的氟化烷基酰胺生成式 (I) 化合物的反应可以在溶剂的存在下进行。优选在反应中不另行使用溶剂。合适的溶剂包括：卤代烃和芳香族烃，尤其是氯代烃，例如四氯乙烯、四氯乙烷、二氯丙烷、二氯甲烷、二氯丁烷、氯仿、四氯化碳、三氯乙烷、三氯乙烯、五氯乙烷、二氟苯、1,2-二氯乙烷、氯苯、溴苯、二氯苯、氯甲苯、三氯苯；醚类，例如乙基丙基醚、正丁醚、苯甲醚、苯乙醚、甲基环己基醚、甲醚、乙醚、二甲基乙二醇、苯基醚、丙醚、异丙醚、正丁醚、异丁醚、异戊醚、乙二醇二甲醚、乙基异丙基醚、甲基叔丁基醚、四氢呋喃、甲基四氢呋喃、二噁烷、二氯二乙基醚，以及环氧乙烷和 / 或环氧丙烷的聚醚；硝基烃，例如硝基甲烷、硝基乙烷、硝基丙烷、硝基苯、氯代硝基苯、邻硝基甲苯；脂肪族烃、环状脂肪族烃或芳香族烃，例如戊烷、正己烷、正庚烷、正辛烷、壬烷，例如组分的沸点在例如 40°C 到 250°C 范围内的石油溶剂、甲基异丙基苯、沸程为 70°C 至 190°C 的石油馏分、环己烷、甲基环己烷、石油醚、挥发油 (ligroin)、辛烷、苯、甲苯、二甲苯；酯类，例如乙酸甲酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸异丁酯、以及碳酸二甲酯、碳酸二丁酯、碳酸亚乙酯。优选的溶剂为甲苯或氯苯。

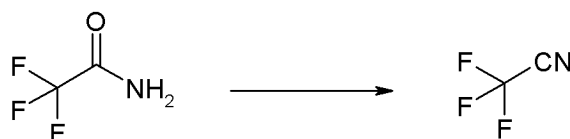
[0070] 所需的通式 (I) 化合物可以例如通过蒸馏分离。在这种情况下，产物 (I) 可以在计量加入式 (IV) 的酰基卤的过程中同时蒸馏出去。另一个分离的变化方案是仅在反应结束后将式 (I) 的产物蒸馏或过滤移出。

[0071] 通过下述实施例详细说明本发明，但这些实施例不应以限制本发明的方式解释。

[0072] 制备实施例

[0073] 实施例 1

[0074]



[0075] 将 4.6g 的三氟乙酸在 48.9g 的吡啶中的初始进料与 13.4g 三氟乙酰胺混合。之后将 30.4g 的 2,2-二甲基丙酰氯在室温经 5 小时滴加至该溶液中。在滴加的过程中立刻产生气态的三氟乙腈。它可以在较低的温度（例如在 -100°C）冷凝或者直接引入下一步反应。产率为 92%。

[0076] 实施例 2

[0077] 将 2g 的二氟乙酸在 34.8g 的吡啶中的初始进料与 5g 三氟乙酰胺混合。之后将 10.9g 的 2,2-二甲基丙酰氯在室温经 2 小时滴加至该溶液中。在滴加的过程中立刻产生气态的三氟乙腈。产率为 90%。

[0078] 实施例 3

[0079] 将 2.4g 的三氟乙酸在 34.8g 的吡啶中的初始进料与 5g 三氟乙酰胺混合。之后将 12.4g 的 2,2-二甲基丁酰氯在室温经 2 小时滴加至该溶液中。在滴加的过程中立刻产生气态的三氟乙腈。产率为 84%。

[0080] 实施例 4

[0081] 将 4.6g 的三氟乙酸在 48.9g 的吡啶中的初始进料与 13.4g 三氟乙酰胺混合。之后将 35.5g 的苯甲酰氯在室温经 5 小时滴加至该溶液中。在滴加的过程中立刻产生气态的三氟乙腈。产率为 86%。

[0082] 实施例 5

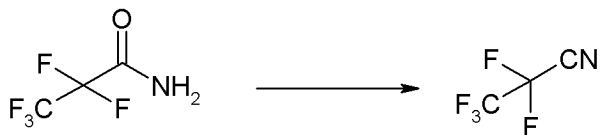
[0083]



[0084] 将 11.6g 的三氟乙酸在 146.7g 的吡啶中的初始进料与 19.2g 二氟乙酰胺混合。之后将 51.2g 的 2,2-二甲基丙酰氯在 60℃ 经 3 小时滴加至该溶液中。随后,将反应混合物加热到 100℃,蒸馏出二氟乙腈。得到二氟乙腈,产率为 88%。

[0085] 实施例 6

[0086]



[0087] 将 5.5g 的三氟乙酸在 78g 的吡啶中的初始进料与 16.1g 五氟丙酰胺混合。之后将 24.4g 的 2,2-二甲基丙酰氯在 30℃ 经 4 小时滴加至该溶液中。在滴加的过程中立刻产生气态的五氟丙腈。它可以在较低的温度(例如在 -80℃)冷凝或者直接引入下一步反应。产率为 82%。